

AN ENGLISH TRANSLATION OF THE CLAIMS

Japanese Laid-Open Patent Publication No. 58-10572

Laid-Open: January 21, 1983

Japanese Patent Application No. 56-105967

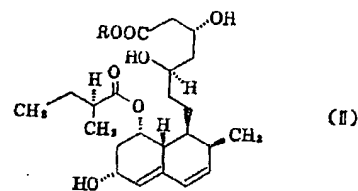
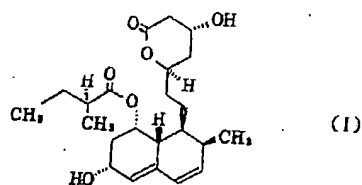
Filed: July 7, 1981

Applicant: Sankyo Co., Ltd.

Inventor(s): Akira Terahara
Minoru Tanaka

Title of Invention: ML-236B DERIVATIVE AND ITS PREPARATION

1. ML-236B derivative having the formula(I), ML-236B derivative having the formula(II), or pharmaceutically acceptable salts thereof.

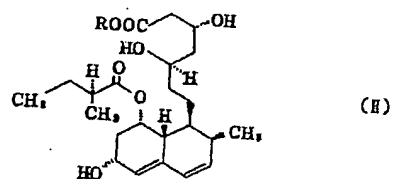
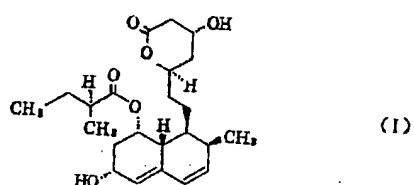


(R is hydrogen atom or a lower alkyl)

2. A method for preparation of ML-236B derivative having the formula(I), ML-236B derivative having the formula(II), or pharmaceutically acceptable salts thereof, which comprises the steps:

a. culturing microorganism in a medium that includes ML-236B(lactone), ML-236B carboxylic acid, pharmaceutically acceptable salts thereof, or ML-236B carboxylic acid alkyl ester (hereinafter these compounds are referred to as "ML-236B compound"), or bringing enzymatic extract of the microorganism into contact with ML-236B compound to convert ML-236B compound into ML-236B derivative having the formula(I), ML-236B derivative having the formula(II), or pharmaceutically acceptable salts thereof; and

b. extracting ML-236B derivative having the formula(I), ML-236B derivative having the formula(II), or pharmaceutically acceptable salts thereof from the culture.



(R is hydrogen atom or a lower alkyl)

(said microorganism being selected from the group consisting of Genus Syncephalastrum, Genus Mucor, Genus Rhizopus, Genus Zygorhynchus, Genus Circinella, Genus Actinomucor, Genus Gongronella, Genus Phycomyces, Genus Streptomyces, Genus Absidia, Genus Cunninghamella, Genus Mortierella, Genus Pychnoporus or Genus Rhizoctonia and being able to convert ML-236B compound into ML-236B derivative having the formula(I), ML-236B derivative having the formula(II), or pharmaceutically acceptable salts thereof.)

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭58-10572

⑪ Int. Cl.³

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和58年(1983)1月21日

C 07 D 309/30

7169-4C

C 12 P 7/62

6760-4B

17/06

6712-4B

発明の数 2

審査請求 未請求

// A 61 K 31/35

ADN

C 12 R 1/465

1/645

1/65

1/785

1/845

(全 9 頁)

⑭ ML-236B誘導体およびその製造法

⑯ 発明者 田中実

東京都品川区広町1丁目2番58

号三共株式会社中央研究所内

⑰ 特 願 昭56-105967

⑱ 出 願 昭56(1981)7月7日

⑲ 出 願 人 三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3丁目

⑳ 発 明 者 寺原昭

東京都品川区広町1丁目2番58

1番地の6

号三共株式会社醗酵研究所内

㉑ 代 理 人 弁理士 樫出庄治

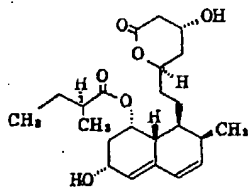
明 細 書

1. 発明の名称

ML-236B誘導体およびその製造法

2. 特許請求の範囲

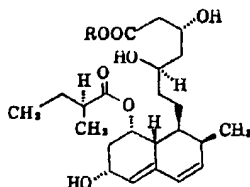
1. 式



(I)

で示される ML-236B 誘導体、あるいは

式



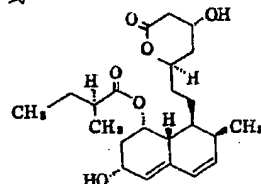
(II)

(式中、R は水素原子または低級アルキル基

を示す。)で示される ML-236B 誘導体またはその薬理上許容しうる塩。

2. ML-236B (ラクトン)、ML-236B カルボン酸もしくはその薬理上許容しうる塩、または ML-236B カルボン酸アルキルエステル (以下、これらを ML-236B 化合物と総称する。)を

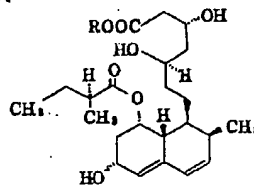
式



(I)

で示される ML-236B 誘導体、あるいは

式



(II)

(式中、Rは水素原子または低級アルキル基を示す。)で示されるML-236B誘導体またはその薬理上許容しうる塩に変換し得るシンセファラストラム属、^{ムコール属}リゾプス属、チゴリンクス属、シルシネラ属、アクチノムコール属、ゴングロネラ属、フィコマイセス属、ストレプトマイセス属、アブシジア属、カニンガメラ属、モルチエレラ属、ピクノボラス属またはリゾクトニア属に属する微生物を、ML-236B化合物を含有する培地で培養するか、あるいはこれらの微生物の酵素抽出液とML-236B化合物とを接触せしめてML-236B化合物を前記式(I)で示されるML-236B誘導体、あるいは前記式(II)で示されるML-236B誘導体またはその薬理上許容しうる塩に変換せしめ、培養物より前記式(I)で示されるML-236B誘導体、あるいは前記式(II)で示されるML-236B誘導体またはその薬理上許容しうる塩を採取することを特徴とする前記式(I)で示されるML-236B誘導体、あるいは前記式(II)で示さ

(式中、Rは水素原子または低級アルキル基を示す。)で示されるML-236B誘導体またはその薬理上許容しうる塩およびその製造法に関する。

上記式中、

Rが低級アルキル基である場合には、アルキルエステルを形成し、Rとしては例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルなどをあげることができる。

Rが水素原子である場合には、薬理上許容しうる塩を形成する。例えば金属塩(特開昭53-56314参照)、アミノ酸塩(特開昭54-28828参照)またはアミン塩(特開昭56-8696参照)であり、特にアルカリ金属塩、最適にはナトリウムまたはカリウム塩である。

ここに、以下前記式(I)を有するML-236B誘導体をM-4'ラクトン、前記式(II)を有するML-236B誘導体のうち、Rが水素原子である化合物をM-4'、Rが低級アルキル基である化合物をM-4'アルキルエステル、Rが水素

特開昭58-10572(2)

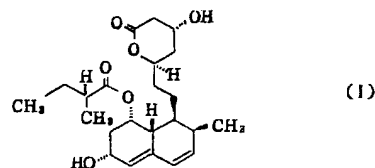
れるML-236B誘導体またはその薬理上許容しうる塩の製造法。

3. 発明の詳細な説明

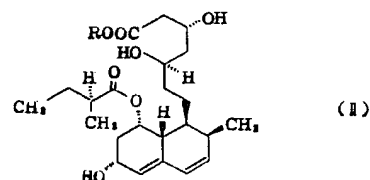
本発明は新規なML-236B誘導体およびその製造法に関する。

更に詳しくは、本発明は

式



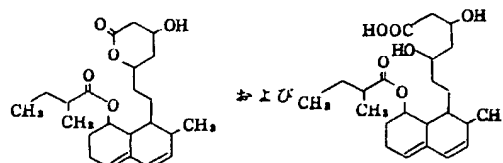
で示されるML-236B誘導体、あるいは式



原子である場合に形成される薬理上許容しうる塩をM-4'塩と略称する。

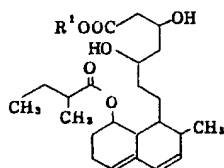
前記式(I)で示されるML-236B誘導体、並びに前記式(II)で示されるML-236B誘導体およびその薬理上許容しうる塩は、コレステロールの合成を阻害することにより血中の脂質を低下させる作用を有し、例えば高脂血症治療剤、動脈硬化予防薬として医薬に使用することができる。

本発明の原料物質であるML-236B(ラクトン)およびML-236Bカルボン酸は既知物質であり、育カビの一種ベニシリウム・チトリヌムの代謝産物より分離、精製される。その化学構造式は次式



で示される通りであり、実験動物から分離した酵母系や培養細胞系においてコレステロールの生合成をその律速酵素の3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル・コエンザイムAリダクターゼと競合することにより阻害し、動物の個体レベルにおいても強力な血清コレステロールの低下作用を示すことが知られている(特開昭50-155690号、ジャーナル・オブ・アンチバイオティクス 29巻 1346~1348頁 1976年)。

同様にML-236Bカルボン酸アルキルエステルは次式



(式中、R¹はアルキル基を示す。)

で示され(特開昭53-84954)、

ML-236Bカルボン酸の薬理上許容しうる塩

合菌類に属するシンセファラストラム(*Syncephalastrum*)属、ムコール(*Mucor*)属、リゾープス(*Rhizopus*)属、チゴリンクス(*Zygorhynchus*)属、シルシネラ(*Circinella*)属、アクチノムコール(*Astinomucor*)属、ゴングロネラ(*Gongronella*)属、フィコマイセス(*Phycomyces*)属、ストレプトマイセス(*Streptomyces*)属、アブシジア(*Abaidia*)属、カニンガメラ(*Cunninghamella*)属およびモルチエレラ(*Mortierella*)属と接合菌以外のピクノボラス(*Pyrenopeziza*)属(旧名トラメテス(*Trametes*)属)およびリゾクトニア(*Rhizoctonia*)属があげられる。

これらに属する微生物の中、特にシンセファラストラム・ニグリカンス(*Syncephalastrum nigricans*) SANK 42172(微工研菌寄第6041号)
同 SANK 42272(微工研菌寄第6042号)
同 SANK 42372(微工研菌寄第6043号)
シンセファラストラム・ラセモサム(*Synce-*

特開昭58-10572(3)

としては金属塩(特開昭53-56314)、アミノ酸塩(特開昭54-28828)、アミン塩(特開昭56-8696)があげられ、これらもまたコレステロール阻害作用を示すことが知られている。

以下、ML-236B(ラクトン)、ML-236Bカルボン酸もしくはその薬理上許容しうる塩、またはML-236Bカルボン酸アルキルエステルをML-236B化合物と総称する。

本発明者らは、ML-236B化合物の微生物変換を研究中に、前記式(I)で示されるML-236B誘導体、あるいは前記式(II)で示されるML-236B誘導体またはその薬理上許容しうる塩が、顕著なコレステロール阻害作用を有することを見出し、本発明を完成した。

ML-236B化合物を前記式(I)で示されるML-236B誘導体、あるいは前記式(II)で示されるML-236B誘導体またはその薬理上許容しうる塩に変換せしめ得る微生物としては接

phalastrum racemosum) IFO 4814

ムコール・ヒイマリシ・ホルマ・ヒイマリシ

(*Mucor hiemalis* f. *hiemalis*) IFO 5834

同 IFO 5303

同 IFO 8567

同 IFO 8449

同 IFO 8448

同 IFO 8565

同 CBS 117.08

同 CBS 109.19

同 CBS 200.28

同 CBS 242.35

同 CBS 110.19

同 CBS 201.65

ムコール・バシリホルミス(*Mucor bacilliformis*) NRRL 2346

ムコール・シルシネロイデス・ホルマ・シルシネロイデス(*Mucor circinelloides* f. *circinelloides*) IFO 4554

同 IFO 5775

ムコール・ヒイマリシ・ホルマ・コルティコル
ス (*Mucor hiemalis* f. *corticulus*) SANK
34572 (微工研菌寄第5913号)
ムコール・ディモルホスポラス (*Mucor dimor-
phosporus*) IFO 4556
ムコール・フラジリス (*Mucor fragillis*) CB
S 236.35
ムコール・ゲネベンシス (*Mucor genevensis*)
IFO 4585
ムコール・グロボス (*Mucor globosus*) SA
NK 35472 (微工研菌寄第5915号)
ムコール・シルシネロイデス・ホルマ・グリゼ
オーシアヌス (*Mucor circinelloides* f. *griseo-
cyanus*) IFO 4563
ムコール・ヘテロスポラス (*Mucor heterosporus*)
NRRL 3154
ムコール・スピネスセンス (*Mucor spinescens*)
IAM 6071
リゾーブス・シネンシス (*Rhizopus chinensis*)
IFO 4772

ストレプトマイセス・ロゼオクロモグナス N
RRL 1233
アブシジア・コエルレア (*Absidia coerulea*)
IFO 4423
アブシジア・グラウカ・パール・パラドキサ
(*Absidia glauca* var. *paradoxa*) IFO 4431
カニングメラ・エチヌラータ (*Cunninghamella
echinulata*) IFO 4445
同 IFO 4444
同 ATCC 9244
モルチエレラ・イサベリナ (*Mortierella isa-
bellina*) IFO 6789
ピクノボラス・コクシネウス (*Pycnoporus
coccineus*) SANK 11280 (微工研菌寄第
5916号)
リゾクトニア・ソラニ (*Rhizoctonia solani*)
SANK 22972 (微工研菌寄第5917号)
が好適である。

これらの微生物の中、特にシンセファラスト
ラム・ニグリカンス (*Syncephalastrum nigricans*)

特開昭58-10572(4)

リゾーブス・シルシナンス (*Rhizopus circi-
nans*) ATCC 1225
リゾーブス・アリザス (*Rhizopus arrhizus*)
ATCC 11145
チゴリンクス・モエレリ (*Zygorynchus moelle-
ri*) IFO 4833
シルシネラ・ムスカエ (*Circinella muscae*)
IFO 4457
シルシネラ・リジダ (*Circinella rigida*) NR
RL 2341
シルシネラ・アンベラタ (*Circinella umbella-
ta*) IFO 4452
同 IFO 5842
アクチノムコール・エレガンス (*Actinomucor
elegans*) ATCC 6476
ゴングロネラ・ブトレリ (*Gongronella butleri*)
IFO 8080
フィコマイセス・ブラクスレアヌス (*Phycomy-
ces blakesleeanus*) SANK 45172 (微工研
菌寄第5914号)

およびシンセファラストラム・ラセモサム
(*Syncephalastrum racemosum*) は ML-236B
化合物を優れた変換率で前記式(I)で示される
ML-236B誘導体、あるいは前記式(II)で示
されるML-236B誘導体またはその薬理上許
容しうる塩に変換する能力を有する。

本発明において好適に用いられる微生物はい
ずれも微工研に寄託されているか、もしくは公
的な保存機関 (IFO、CBS、ATCC または
NRRL) より入手可能である。

ML-236B化合物を前記式(I)で示される
ML-236B誘導体、あるいは前記式(II)で示
されるML-236B誘導体またはその薬理上許
容しうる塩に変換せしめるには、微生物菌体は
もちろん、場合によってはこれらの微生物の無
細胞抽出液をML-236B化合物と接触せしめ
ることによつても達成される。

この場合、微生物培養では培養条件によつて
M-4'、M-4'ラクトン、M-4'アルキルエス
テルまたはM-4'塩として生成する。また、休

止菌体系および無細胞抽出液ではM-4'塩として得られる。

あるいは、ML-236B化合物から微生物変換によつて得られるM-4'をそのまま、またはM-4'ラクトンに変換した後、所望により化学的常法、例えばジアゾアルカンまたは塩を形成する物質と処理することにより、これらをM-4'アルキルエステルもしくはM-4'塩として得ることもできる。また、同様に例えばM-4'塩を所望により化学的常法によつて処理することにより、M-4'アルキルエステルに変換することもできる。

上記菌株の培養菌体をML-236B(ラクトン)に作用させて、生成するM-4'ラクトンの定量法を以下に示す。

M-4'ラクトンの定量法

M-4'ラクトンの定量法は、液体クロマトグラフィーにより実施した。すなわち、担体として、マイクロポンド・パックC18(ウオーターズ製)を用い、溶媒として62%メタノール水溶液、液

(pH未修正)

培養終了後、変換反応液を濾過し、濾液をトリフルオロ酢酸でpH3に調整した。次いで、1%の酢酸エチルで3回抽出するとM-4'を含む区分が得られた。M-4'は薄層クロマトグラフィ(TLC)(プレート;メルク社製シリカゲルArt 575、溶媒;ベンゼン:アセトン:酢酸=50:50:3)により R_f 値0.46を示した。上記抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水後、触媒量のトリフルオロ酢酸を添加してラクトン化した。次いで、上記抽出液を5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水後、減圧乾固した。次いで、得られた残留物をローパー・カラム(メルク社製、Si60サイズA)を用い、ベンゼン:アセトン=7:3の系で精製し、さらに酢酸エチルを用いて再結晶に付すとM-4'ラクトン約180mgが得られた。

M-4'ラクトンは次の物性値を有する。

1) NMRスペクトル

特開昭58-10572(5)

量1ml/min、検出方法としては、紫外部吸収237nmで検出すると、M-4'ラクトンはRetention時間8.3分にピークが見られ、これにより定量した。

次に実施例を示す。

実施例1

下記組成の培地100mlを含有する500ml容三角フラスコ20本にシンセプアラストラム・ニグリカンス SANK 42372を接種し、26℃、220 r.p.m.で振盪培養し、3日後、ML-236B(ラクトン)を最終濃度で0.05%になるように添加して更に6日間、26℃、220 r.p.m.で培養した。

培地組成

グルコース	1.0%
ペプトン	0.2
肉エキス	0.1
酵母エキス	0.1
コーンステープリカー	0.3
水道水	残

重クロロホルム中、内部標準にTMSを使用し、100MHzで測定した。(CDCl₃, δ : ppm)

4.25(1H、多重線)

4.60(1H、多重線)

5.50(1H、多重線)

5.75(1H、多重線)

5.90(1H、四重線)

6.01(1H、二重線)

2) 紫外部吸収スペクトル(メタノール溶液)

$\lambda_{\max}(\text{nm})$: 230、237、245

3) 赤外部吸収スペクトル(KBr法) cm^{-1} :

3500、1720

4) マススペクトル

m/e : 406(M^+)、304、286

5) 旋光度

$[\alpha]_D$: +310.9° (C=0.66、メタノール)

6) 融点

141~143℃

7) 元素分析値(%) C₂₂H₂₄O₆として

理論値 C. 67.95; H. 8.43

特開昭58-10572(6)

実験値 C. 68.05 ; H. 8.37

8) T L C

T L C プレート ; メルク社製シリカゲル

Art 5715

溶媒 ; ベンゼン : アセトン (1 : 1)

R_f 値 0.64

実施例 2

実施例 1 と同様の操作で培養した変換反応液をろ過し、母液をトリフルオロ酢酸で pH 3 に調整した。次いで、1 L の酢酸エチルで 3 回抽出した。上記抽出液を飽和食塩水で洗浄し、次いで直ちに 5 % 炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて水層に転溶することにより M-4' ナトリウム塩を含む区分が得られた。この水層を 0.1 N 塩酸で pH 8.0 に調整し、次いで M-4' ナトリウム塩を含む区分を、ダイヤイオン H P-20 カラム (三菱化成工業 (株) 製品) に吸着させた。50 % アセトンで M-4' ナトリウム塩を含有する区分を溶出し、アセトンを留去した後、凍結乾燥に付すと M-4' ナトリウム塩 141 mg が得られた。

いてジアゾメタンのエーテル溶液を加えて 30 分間放置後、减压乾燥した。次いで、得られた残留物をローパー・カラム (メルク社製、Si60 サイズ A) を用い、ベンゼン : アセトン = 1 : 1 の系で精製すると M-4' メチルエステルの精製品 150 mg が無色油状物として得られた。なお、本操作におけるジアゾメタンに代えて、適当なジアゾアルカンを使用すると、該当する M-4' のアルキルエステルが得られる。

M-4' メチルエステルは次の物性値を有する。

1) N M R スペクトル

重クロロホルム中、内部標準に T M S を使用して、60 MHz で測定した。(CDCl₃, δ : ppm)

3.70 (3 H, 一重線)

5.50 (1 H, ブロードの一重線)

5.75 (1 H, ブロードの一重線)

5.90 (1 H, 四重線)

6.01 (1 H, 二重線)

2) 紫外外部吸収スペクトル (メタノール溶液)

λ_{max}(nm) : 230、238、246

M-4' ナトリウム塩は次の物性値を有する。

1) N M R スペクトル

重メタノール中、内部標準に T M S を使用して、60 MHz で測定した。(CD₃OD, δ : ppm)

5.50 (1 H, ブロードの一重線)

5.70 (1 H, ブロードの一重線)

5.95 (1 H, 四重線)

6.00 (1 H, 二重線)

2) 紫外外部吸収スペクトル (メタノール溶液)

λ_{max}(nm) : 230、238、2463) 赤外部吸収スペクトル (KBr 法) cm⁻¹ :

3400、2900、1580

4) 元素分析値 (%) C₁₃H₁₅O₇Na とし

理論値 C. 61.88 ; H. 7.85

実験値 C. 61.85 ; H. 7.95

実施例 3

実施例 1 と同様の操作で培養した変換反応液をろ過し、母液をトリフルオロ酢酸で pH 3 に調整した。次いで、1 L の酢酸エチルで 3 回抽出した。上記抽出液を飽和食塩水で洗浄し、次

3) 赤外部吸収スペクトル (薄膜法) cm⁻¹ :

3400、1730

4) マススペクトル

N₂O-ビス(トリメチルシリル)トリフルオロアセトアミドでシリル化した後、日本電子製 D-300 型を用いて測定した。m/e : 654 (M⁺)5) 元素分析値 (%) C₁₄H₁₈O₇ とし

理論値 C. 65.73 ; H. 8.73

実験値 C. 65.66 ; H. 8.79

実施例 4

下記組成の培地 100 ml を含有する 500 ml 容三角フラスコ 20 本にシンセファストラム・ニグリカンス SANK 42372 を接種し、26℃、220 r.p.m. で振盪培養し、4 日後、ML-236 B カルボン酸メチルエステルを最終濃度で 0.05 % になるように添加して更に 5 日間、26℃、220 r.p.m. で培養した。

培地組成

グルコース 1.0 %

ペプトン	0.2%
肉エキス	0.1
酵母エキス	0.1
コーンステープリカー	0.3
水道水	残

(pH無修正)

培養終了後、変換反応液を以下、実施例1の方法に準じて処理するとM-4'ラクトン約420mgが得られた。

物性値は実施例1で得られたものと同じであった。

実施例5

実施例4と同様の操作で培養した変換反応液を以下、実施例2の方法に準じて処理するとM-4'ナトリウム塩335mgが得られた。

物性値は実施例2で得られたものと同じであった。

実施例6

M-4'ラクトン1gを少量のアセトンに溶解し、次いで0.2N水酸化ナトリウム水溶液13ml

として得られた。

物性値は実施例3で得られたものと同じであった。

試験例1 コレステロール合成阻害作用

前記式(I)で示されるML-236B誘導体並びに前記式(II)で示されるML-236B誘導体およびその薬理上許容しうる塩は、コレステロール合成経路上の律速酵素として知られる3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル・コエンザイムAリダクターゼ(3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase)を特異的に阻害することが分つた。これら化合物のコレステロール合成阻害作用〔ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー(J. Biol. Chem.) 234巻、2835頁(1959年)記載の方法で測定〕を第1表に示す。

特開昭58-10572(7)

を添加して40℃で1時間加水分解した。反応終了後、反応混合物よりアセトンを留去し、次いでクロロホルム5mlで洗浄した。水層を0.1N塩酸でpH8.0に調整し、次いでM-4'ナトリウム塩を含む区分をダイヤイオンHP-20カラム(三菱化成工業(株)製品)に吸着させた。50%アセトンでM-4'ナトリウム塩を含有する区分を溶出し、アセトンを留去した後、凍結乾燥に付すとM-4'ナトリウム塩1.05gが得られた。

物性値は実施例2で得られたものと同じであった。

実施例7

M-4'ナトリウム塩1gを少量のメタノールに溶解し、次いで冷却下でトリフルオロ酢酸を加えて酸性とした後、直ちにジアゾメタン溶液を加え30分間放置した。反応終了後、反応混合物より溶剤を留去した。得られた残留物をローパー・カラム(メルク社製、RP-8サイズB)を用い、メタノール：水=6：4の系で精製するとM-4'メチルエステル700mgが無色油状物

第1表 コレステロール合成を50%

阻害する濃度(μg/ml)	
M-4'ラクトン	0.019
M-4'ナトリウム塩	0.00049
ML-236B(ラクトン)	0.010

特許出願人 三共株式会社
代理人弁理士 櫻出庄治

手続補正書（自発）

昭和56年11月25日

特許庁長官 島田 春 樹 殿

1. 事件の表示

昭和56年特許願第105967号

2. 発明の名称

ML-236B誘導体およびその製造法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 〒103 東京都中央区日本橋本町3丁目1番地の6

名称 (185) 三共株式会社

代表者 取締役社長 河村 喜典

4. 代理人

居所 〒140 東京都品川区広町1丁目2番58号

三共株式会社内

電話 492-3131

氏名 弁理士 (6007) 櫻出 庄治

5. 補正により増加する発明の数 なし

6. 補正の対象 明細書の発明の詳細な説明の欄

7. 補正の内容 別紙の通り

手続補正書（自発）

昭和57年8月20日

特許庁長官 若 杉 和 夫 殿

1. 事件の表示

昭和56年特許願第105967号

2. 発明の名称

ML-236B誘導体およびその製造法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 〒103 東京都中央区日本橋本町3丁目1番地の6

名称 (185) 三共株式会社

代表者 取締役社長 河村 喜典

4. 代理人

居所 〒140 東京都品川区広町1丁目2番58号

三共株式会社内

電話 492-3131

氏名 弁理士 (6007) 櫻出 庄治

5. 補正により増加する発明の数 なし

6. 補正の対象 明細書の発明の詳細な説明の欄

7. 補正の内容 別紙の通り

特開昭58-10572(B)

1. 明細書第8頁7～8行の

「ストレプトマイセス (Streptomyces) 属、」
を削除する。

2. 同頁12行の

「および」を
「、ストレプトマイセス (Streptomyces) 属お
よび」と訂正する。

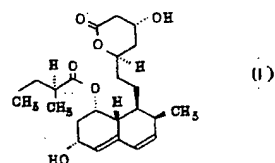
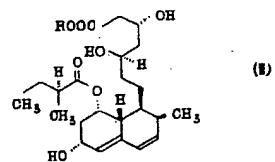
3. 同第17頁7行の

「Art 575」を
「Art 5715」と訂正する。

以上

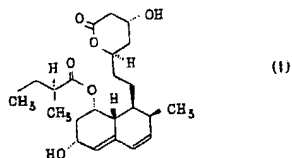
1. 明細書の特許請求の範囲を次の通り訂正する。

「1. 式

で示されるML-236B誘導体、あるいは
式(式中、Rは水素原子または低級アルキル基
を示す。)で示されるML-236B誘導体また
はその薬理上許容しうる塩。2. ML-236B(ラクトン)、ML-236Bカル
ボン酸もしくはその薬理上許容しうる塩、ま
たはML-236Bカルボン酸アルキルエステル

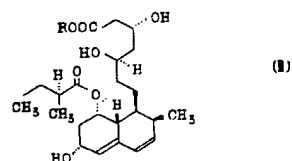
(以下、これらを ML-236B 化合物と総称する。)

式



で示される ML-236B 誘導体、あるいは

式



(式中、R は水素原子または低級アルキル基を示す。)で示される ML-236B 誘導体またはその薬理上許容しうる塩に変換し得るシンセファラストラム属、ムコール属、リゾプス属、テゴリンクス属、シルシネラ属、ア

特開昭58-10572(9)

クチノムコール属、ゴングロネラ属、フィコマイセス属、ストレプトマイセス属、アブシジア属、カニンガメラ属、モルチエレラ属、ピクノボラス属またはリゾクトニア属に属する微生物を、ML-236B 化合物を含有する培地で培養するか、あるいはこれらの微生物の酵素抽出液と ML-236B 化合物とを接触せしめて ML-236B 化合物を前記式(I)で示される ML-236B 誘導体、あるいは前記式(II)で示される ML-236B 誘導体またはその薬理上許容しうる塩に変換せしめ、変換反応物を含む系より前記式(I)で示される ML-236B 誘導体、あるいは前記式(II)で示される ML-236B 誘導体またはその薬理上許容しうる塩を採取することを特徴とする前記式(I)で示される ML-236B 誘導体、あるいは前記式(II)で示される ML-236B 誘導体またはその薬理上許容しうる塩の製造法。」

- 2 明細書第5頁13行および第8頁2乃至3行の「特開昭58-8696」を「特開昭57-123140」

と訂正する。

- 3 同第14頁14行乃至17行の

「微生物菌体はもちろん、……達成される。」

を

「ML-236B 化合物を含む培地で微生物菌体(生菌または休止菌体系)を培養するか、場合によつてはこれらの微生物の酵素抽出液(無細胞抽出液)を ML-236B 化合物と接触せしめることによつても達成される。」と訂正する。

- 4 同第18行の

「微生物培養」を「微生物(生菌)培養」と訂正する。

- 5 同第15頁1行の

「無細胞抽出液」を「酵素抽出液(無細胞抽出液)」と訂正する。

以上

昭 63. 1. 14 発行

手続補正書（自発）

昭和62年10月16日

特許法第17条の2の規定による補正の掲載

昭和56年特許願第105967号（特開昭58-10572号，昭和58年1月21日発行 公開特許公報 58-106号掲載）については特許法第17条の2の規定による補正があったので下記のとおり掲載する。 3（2）

Int. Cl. 1	識別記号	序内整理番号
C07D309/30	ADN	6971-4C
C12P 7/62		7236-4B
17/06		2104-4B
// A61K 31/35		
C12R 1/465		
1/645		
1/65		
1/785		
1/845		

特許庁長官殿

1. 事件の表示
昭和56年特許願第105967号
2. 発明の名称
ML-236B誘導体およびその製造法
3. 補正をする者
事件との関係 特許出願人
〒103
住所 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号
名称 (185) 三共株式会社
代表者 取締役社長 河村喜典
(昭和62年1月1日、住居表示の実施)
4. 代理人
〒140
居所 東京都品川区広町1丁目2番58号
三共株式会社内
電話 492-3131
氏名 弁理士(6007) 櫻出庄浩
5. 補正により増加する発明の数 なし
6. 補正の対象 明細書の発明の詳細な説明の欄
7. 補正の内容 別紙の通り

1. 明細書第9頁3行乃至4行および同第12頁5行の「Zygorynchus」を「Zygorhynchus」と訂正する。
2. 同第9頁10行乃至11行の「Pychnoporus」を「Pycnoporus」と訂正する。
3. 同第11頁4行の「ディモルホスボラス」を「ジモルホスボラス」と訂正する。
4. 同第19頁の「シネンシス」を「キネンシス」と訂正する。
5. 同第12頁11行の「アンペラタ」を「ウンペラタ」と訂正する。
6. 同第15頁17行の「液体」を「高速液体」と訂正する。
7. 同第16頁2行乃至3行の「Retention時間」を「保持時間」と訂正する。
8. 同第17頁1行の「未修正」を「無修正」と訂正する。
9. 同第25頁10行の「hidroxy」を「hydroxy」と訂正する。

以上

(131) /